

English Language Abstract of Auslegeschrift 1 088 047

This patent application publication relates to a process for the preparation of protoanemonins and their homologs. In the process, aliphatic γ -ketocarbonic acids or their esters are reacted in fluid or gaseous form at elevated temperature, either simultaneously or after a known dehydration and water-splitting catalyst is employed. A diagram of the reaction is shown at the bottom of columns 1-2 of the publication.



AUSLEGESCHRIFT 1088 047

B 47146 IVb/12 o

ANMELDETAG: 14. DEZEMBER 1957

BEKANNTMACHUNG
DER ANMELDUNG
UND AUSGABE DER
AUSLEGESCHRIFT:

1. SEPTEMBER 1960

1

Es ist bekannt, aus Acetylacrylsäure in Gegenwart von Essigsäureanhydrid als wasserabspaltendes Mittel Wasser abzuspalten, um Protoanemonin zu erhalten. Bei dieser Arbeitsweise muß jedoch das Essigsäureanhydrid als wasserabspaltendes Mittel im Überschuß angewendet werden, vgl. Journal American Chemical Society, Bd. 68, 1946, S. 2510 bis 2513.

Nach Ch. Grundmann und E. Kober, vgl. Journal American Chemical Society, Bd. 77, 1955, S. 2332 und 2333, erhält man Protoanemonin, wenn man Lävulinäsäure nach dem Ringschluß zum Angelicalacton in das Dibromvalerolacton und anschließend aus diesem durch Behandeln mit tertiären Aminen 2 Mol Bromwasserstoff abspaltet. Dieses Verfahren ist nachteilig, da die Dehydrierung in zwei Stufen über eine Anlagerung von Brom und anschließende Bromwasserstoffabspaltung infolge der Korrosionswirkung der Bromwasserstoffsäure besondere technische Aufwendungen erfordert. Außerdem ist die Bromierung mit einem erheblichen Verbrauch verbunden, da stöchiometrische Mengen Brom umgesetzt werden müssen. Diese Bromverluste können nur durch ein zusätzliches Aufarbeitungsverfahren für den Bromwasserstoff vermieden werden.

Weiterhin ist es bekannt, daß es nach H. M. Walton, vgl. Journal Organic Chemistry, Bd. 22, 1957, S. 312 bis 315, gelingt, Protoanemonin-analoge nach einem umständlichen und vielstufigen Verfahren herzustellen. So wird beispielsweise ein Dien, wie Cyclopentadien oder Anthracen, mit Maleinsäuremonochloridmonomethylester nach dem Verfahren von Diels-Alder zum entsprechenden Dienaddukt umgesetzt. Dieses Addukt wird durch eine Grignard-Reaktion in ein Derivat des γ -Ketocarbonats übergeführt, anschließend der Esterabkömmling verseift und dann die freie Säure in Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat oder Salzsäure in das Lacton umgewandelt. Durch die Spaltung des Dienadduktes wird schließlich das Protoanemonin-analoge und das verwendete Dien erhalten.

Diese bekannten Methoden sind nicht ohne weiteres in technischem Maßstab durchführbar, da infolge der mehrstufigen Arbeitsweise tragbare Ausbeuten nicht erwartet werden können.

Verfahren zur Herstellung
von Protoanemonin
und seinen Homologen

Anmelder:

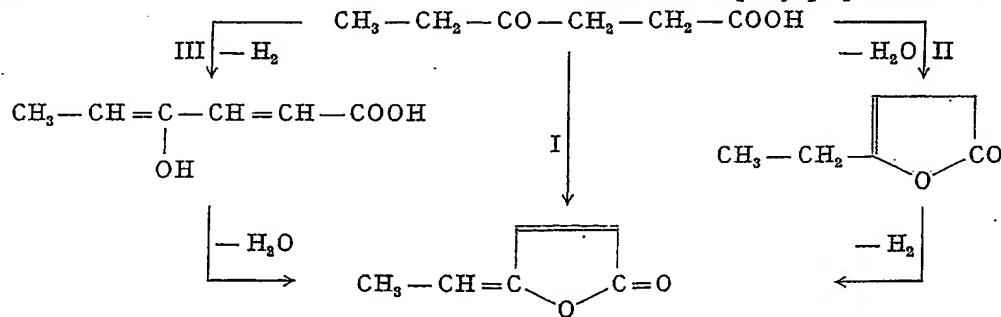
Badische Anilin- & Soda-Fabrik
Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/RheinDr. Franz Reicheneder, Dr. Hubert Suter
und Dr. Karl Dury, Ludwigshafen/Rhein,
sind als Erfinder genannt worden

2

Es wurde nun gefunden, daß man in sehr einfacher Weise Protoanemonin bzw. seine Homologen erhält, indem man γ -Ketocarbonsäuren bzw. deren Ester bei erhöhter Temperatur entweder gleichzeitig oder nacheinander über Dehydrierungs- und Wasserabspaltungskatalysatoren leitet.

Durch das Verfahren der Erfindung steht nunmehr ein einfacher technisch gangbarer Weg zur Herstellung von Protoanemonin und seinen Homologen aus γ -Ketocarbonsäuren bzw. deren Estern oder Derivaten offen. Man führt entweder die γ -Ketocarbonsäuren bzw. deren Ester oder Derivate unmittelbar durch Wasserstoff- und Wasserabspaltung in das Protoanemonin und dessen Homologe oder man dehydriert zunächst die γ -Ketocarbonsäuren oder deren Ester oder Derivate und spaltet aus den entstandenen Dehydrierungsprodukten Wasser ab oder man spaltet in Umkehrung dieser Verfahrensweise zuerst aus den γ -Ketocarbonsäuren oder deren Estern oder Derivaten Wasser ab und dehydriert dann die entstandenen Wasserabspaltungsprodukte.

Diese drei verschiedenen Verfahrensweisen werden an Hand der Propionyl-propionsäure formelmäßig erläutert.



Bei der nach dem Weg II angegebenen Verfahrensweise gelangt man durch die Wasserabspaltung in der ersten Stufe zu den Lactonen. Das Wasserabspaltungsprodukt kann selbstverständlich sämtliche drei möglichen isomeren Lactone, also das Hexen-(2)-olid-(1,4), Hexen-(3)-olid-(1,4) und Hexen-(4)-olid-(1,4), nebeneinander in wechselndem Mengenverhältnis enthalten. Bei der Durchführung des Verfahrens nach dem Weg II oder III kann man sowohl die in der ersten Stufe erhaltenen Zwischenprodukte abtrennen, man kann aber auch die entstandenen Umsetzungsgemische direkt weiterverarbeiten. Es ist selbstverständlich auch möglich, auf anderem Wege erhaltene Lactone von γ -Ketocarbonsäuren als Ausgangsstoffe für das Verfahren zu verwenden und durch anschließende Dehydrierung in das Protoanemonin und dessen Homologe überzuführen.

Bei der Durchführung des Verfahrens auf dem im Formelschema angegebenen Weg I verwendet man als Ausgangsstoff aliphatische γ -Ketocarbonsäuren oder deren Ester oder Derivate, wie Lävulinäsäure, Lävulin-säuremethylester oder -äthylester, Propionyl-propionsäure, Propionylpropionsäuremethylester oder -äthylester.

Bei der Durchführung des Verfahrens nach dem Reaktionsweg II und III des Formelschemas verwendet man die gleichen Ausgangsstoffe oder auf dem Weg II, wie schon erwähnt wurde, die durch Lactonisierung dieser γ -Ketocarbonsäuren oder deren Estern oder Derivaten erhältlichen Verbindungen, z. B. die 1,4-Pentenolide oder 1,4-Hexenolide, wie Penten-(3)-olid-(1,4) (= α -Angelicalacton), Penten-(2)-olid-(1,4) (= β -Angelicalacton), Penten-(4)-olid-(1,4), Hexen-(3)-olid-(1,4), Hexen-(2)-olid-(1,4), Hexen-(4)-olid-(1,4) oder deren Gemische.

Zur Durchführung des Verfahrens werden je nach dem Reaktionsweg nacheinander oder nebeneinander die allgemein für Dehydrierungen und Wasserabspaltungen gebräuchlichen Katalysatoren verwendet.

Als Katalysatoren, die für die Dehydrierung und Wasserabspaltung der γ -Ketocarbonsäuren oder deren Ester gleichzeitig verwendet werden können, dienen neben den bekannten metallischen Dehydrierungskatalysatoren, z. B. den Platinmetallen, wie Palladium, Platin und Nickel, vor allem Phosphate in Mischung mit Alkali- oder Erdalkalioxyden als Katalysatoren, die auch auf Trägern, wie Aluminiumoxyd, aufgetragen sein können.

Unter den möglichen Katalysatoren haben sich besonders bewährt solche aus Kieselsäure- oder Aluminiumoxyd, die etwa 20% Phosphorsäure enthalten, aus Calcium-Nickel-Phosphat, aus γ -Aluminoxyd, auf das 10% Palladium aufgetragen sind, aus Aktivkohle, auf die 20% Palladium aufgetragen sind, ferner aus Kieselsäuregel, das 20% Nickel und 1% Chrom oder 5% Kupfer, 15% Nickel und 1% Chrom oder 5% Kupfer, 16% Nickel und 0,8% Mangan enthält, und aus 98%igem Kupfer, das geringe Beimengungen von Barium, Chrom und Zink enthält.

Diese Katalysatoren sind aber auch zur Dehydrierung der drei isomeren Pentenolide- und Hexenolide-(1,4) im Gaszustand geeignet.

Als Katalysatoren für die Dehydrierung der Wasserabspaltungsprodukte nach dem Reaktionsweg II des Formelschemas können allgemein die bisher üblichen bekannten Wasserabspaltungskatalysatoren verwendet werden.

So kann man beispielsweise die Metalle Palladium, Platin, Nickel, Kupfer in metallischer Form oder auf inerten Trägern, z. B. auf Aluminiumoxyd, Kieselsäuregel, Bimsstein, Kohle oder Fullererde aufgetragen, verwenden. Das Gewichtsverhältnis der auf die Träger aufgebrachten Metalle kann zwischen 0,5 und 40% schwanken; beson-

ders günstig ist ein Gehalt von 10 bis 30%, bezogen auf die Gesamtmenge des Katalysators.

Bei der Verwendung metallischer Dehydrierungskatalysatoren, besonders solcher, die auf Träger aufgetragen sind, ist es günstig, die Katalysatoren zweckmäßig unter den jeweiligen Reaktionsbedingungen vorher durch Behandeln im Wasserstoffstrom zu aktivieren.

Für die Dehydrierung eignen sich aber auch die Oxyde der V. und VI. Nebengruppe des Periodischen Systems sowie auch Mischkatalysatoren, die z. B. zum überwiegenden Teil aus Zinkoxyd bestehen und geringe Mengen nicht flüchtiger Alkali- oder Erdalkalisalze anorganischer Säuren und bzw. oder Alkali- oder Erdalkalioxyde oder -hydroxyde enthalten. Man kann aber auch den Oxyden der Metalle der V. und VI. Nebengruppe des Periodischen Systems, z. B. des Vanadiums, Chroms, Molybdäns, Wolframs und Urans, noch andere Oxyde, z. B. Zinkoxyd, Aluminiumoxyd, besonders das bekannte γ -Aluminoxyd, Magnesiumoxyd, Wismutoxyd und Thoriumoxyd, zugeben.

Die Dehydrierung der Wasserabspaltungsprodukte, die man nach der Reaktionsweise II erhält, also die Dehydrierung der Lactone, kann aber auch in flüssigem Zustand ausgeführt werden. Hierfür eignen sich als Katalysatoren auch Raney-Nickel und Raney-Kupfer. Vorteilhaft bedient man sich bei dieser Arbeitsweise als Dehydrierungskatalysatoren jedoch der Chinone bzw. der Chinonderivate, z. B. des o-Chloranils, p-Chloranils, 2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinons.

Man kann die Katalysatoren im Reaktionsgefäß fest anordnen oder nach dem Fließbettverfahren durch das Reaktionsgefäß bewegen. Es ist aber auch möglich, die Katalysatoren in granulierter, pulveriger oder Pillenform in auf- und abwirbelnder Bewegung zu halten.

Das Verfahren wird bei erhöhter Temperatur ausgeführt. Arbeitet man dabei mit den Reaktionsteilnehmern im Gaszustand, so wählt man zweckmäßig einen Temperaturbereich von 250 bis 600°C, vorteilhaft zwischen 350 und 500°C. Demgegenüber arbeitet man mit den flüssigen Reaktionsteilnehmern zweckmäßig im Temperaturbereich von 70 bis 180°C, vorteilhaft zwischen 100 und 150°C.

Das Verfahren ist sowohl unter vermindertem, normalem als auch bei erhöhtem Druck ausführbar. Bei der Durchführung der Dehydrierung der Ausgangsstoffe im Gaszustand arbeitet man vorteilhaft unter vermindertem Druck, z. B. bei 30 bis 500 mm Quecksilberdruck, besonders zwischen 100 und 300 mm. Man kann aber auch bei normalem oder erhöhtem Druck dehydrieren. Wird die Dehydrierung der Ausgangsstoffe im Gaszustand durchgeführt, so kann man die Ausgangsstoffe unmittelbar in den Katalysatorraum einführen oder einen geeigneten Verdampfer vorschalten, in dem die Ausgangsstoffe erhitzt und verdampft werden, worauf sie in Dampfform, gegebenenfalls zusammen mit inerten Gasen, in den Katalysatorraum eingeführt werden. Die Mitverwendung von inerten Gasen ist beispielsweise bei der Durchführung irgendeiner der beiden katalytischen Verfahrensstufen nach dem Reaktionsweg II oder III im Wirbelschichtverfahren zweckmäßig, da die Dämpfe des

zu dehydrierenden Ausgangsstoffes oder aus dem Wasser abgespalten werden soll zumeist nicht ausreichen, um die Katalysatoren in auf und ab wirbelnder Bewegung zu halten. Dabei kann man die zur Unterstützung verwendeten inerten Gase im Kreislauf führen. Es kann besonders bei der Dehydrierung zweckmäßig sein, die Dehydrierung bei einmaliger Durchführung der Ausgangsstoffe durch das Reaktionsgefäß nicht vollständig verlaufen zu lassen, sondern die Dehydrierung nur bis zu einem bestimmten Umsatz durchzuführen. In diesem Fall verringert man durch bekannte technische Maß-

nahmen, z. B. die Verkleinerung des Katalysatorraumes bzw. des Weges durch den Katalysatorraum, die Verweilzeit der Stoffe im Katalysatorraum. Man kann aber auch den Umsatz durch Verdünnung der umzusetzenden Ausgangsstoffe herabsetzen. So kann man beispielsweise bei der Dehydrierung der Ausgangsstoffe im Gaszustand inerte Gase beimischen oder im flüssigen Zustand Lösungsmittel zugeben.

Als Lösungsmittel sind z. B. geeignet: Kohlenwasserstoffe, wie Xylo, Alkohole, wie tertiäres Butanol, Äther, wie Dioxan, Chlorkohlenwasserstoffe, wie Tetrachloräthylen.

Nach dem Verfahren der Erfindung ist es möglich, Protoanemonin und seine Homologen, z. B. Methylprotoanemonin, auch in kontinuierlicher Weise herzustellen. Man kann aber auch, wenn es zweckmäßig ist, nach den im Formelschema angegebenen Reaktionswegen teilweise kontinuierlich und teilweise ansatzweise arbeiten. So kann man z. B. bei der unmittelbaren Herstellung von Methylprotoanemonin aus Propionyl-propionsäure diese in Mischung mit 5 bis 10% Wasser dampf, kontinuierlich in Dampfform, gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Gasen, in das Reaktionsgefäß einbringen und über den Katalysator führen. Man kann aber auch das Zulaufgemisch unmittelbar in das von außen über die Siedetemperatur erhitzte Reaktionsgefäß eintropfen. Bei der direkten Einführung der Ausgangsstoffe in das über die Siedetemperatur erhitzte Reaktionsgefäß kann man ein inertes organisches Lösungsmittel, z. B. Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Petroläther oder Alkohole, zusätzlich in den Reaktionsraum einführen.

Unter inerten Lösungsmitteln versteht man hauptsächlich solche, die unter den Reaktionsbedingungen keine Nebenreaktionen auslösen, also weder selbst dehydriert werden noch mit den Ausgangsstoffen reagieren noch zur Wasserabspaltung geeignet sind.

Das Umsetzungsgemisch wird nach der Beendigung der Reaktion zweckmäßig gekühlt oder abgeschreckt. Vorteilhaft erfolgt die Abkühlung des Umsetzungsgemisches mit einer kalten wässrigen Lösung eines Stabilisierungsmittels, z. B. von Hydrochinon, Pyrogallol, Phenthiazin, Ascorbinsäure oder deren Mischungen. Eine besondere Ausführungsform besteht z. B. darin, daß man die heißen Reaktionsgase unmittelbar in eine kalte wässrige Lösung der genannten Stabilisierungsmittel einstüzt, wodurch aus den Reaktionsgasen das Protoanemonin bzw. dessen Homologe abgeschieden und zugleich stabilisiert werden. Man kann aber auch die Reaktionsgase mit Wasser abschrecken und die Stabilisierungsmittel nachher zusetzen oder die Gase auch anderweitig kühlen und verflüssigen.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische erfolgt z. B. durch fraktionierte Destillation. Die Rohrmischung wird zweckmäßig unter verminderter Druck destilliert. Die nach dem Verfahren zugänglichen Stoffe sind wertvolle Arzneimittel.

Beispiel 1

145 g β -Propionyl-propionsäure werden mit 3%iger Borsäure versetzt und unter Rückfluß etwa 1 Stunde erhitzt. Dann wird aus der Mischung im Vakuum der Wasserstrahlpumpe über eine aufgesetzte Füllkörperkolonne ein Gemisch aus Wasser und Hexen-(3)-olid-(1,4) abdestilliert. Nach dem Abtrennen der wässrigen Schicht und Trocknen des Hexen-(3)-olids-(1,4) mit wasserfreiem Natriumsulfat wird jenes im Vakuum destilliert. Bei $K_{P,3mm} = 50$ bis 52°C erhält man 112 g Hexen-(3)-olid-(1,4), das sind 90% der Theorie.

In einem senkrecht stehenden Rohr von 60 cm Länge und 45 mm Durchmesser sind 200 cm³ eines Katalysators, 70

der 20% Kupfer und 0,7% Chrom auf Siliciumdioxyd als Träger enthält, fest angeordnet. Durch dieses Rohr leitet man im Laufe von 8 Stunden bei 350°C und 760 mm Quecksilberdruck 112 g Hexen-(3)-olid-(1,4). Am unteren Ende des Reaktionsrohres wird das Gasgemisch in einem Abscheider und Kühler aufgefangen. Durch fraktionierte Destillation des rohen Gemisches erhält man bei $K_{P,22} = 86$ bis 92°C 79 g nicht umgesetztes Hexenolid, das wieder verwendet werden kann, und bei $K_{P,25} = 115$ bis 120°C 28 g Methylprotoanemonin. Es bleibt eine geringe Menge Rückstand im Gefäß. Die Ausbeute an Methylprotoanemonin entspricht 86% der Theorie bei einem Umsatz von 29,5%, bezogen auf umgesetztes Hexen-(3)-olid-(1,4).

15

Beispiel 2

In der gleichen Vorrichtung wie im Beispiel 1 werden im Verlauf von 7 Stunden 112 g Hexen-(4)-olid-(1,4) bei 400 bis 410°C und 50 mm Quecksilberdruck über einen Katalysator, der 10% Palladium auf Aluminiumoxyd als Träger enthält, geleitet. Man erhält nach 65 g nicht umgesetztem Hexen-(4)-olid-(1,4) dann bei $K_{P,21} = 100$ bis 105°C 41 Teile Methylprotoanemonin. Bei einem Umsatz von 42% beträgt die Ausbeute über 89% der Theorie.

25

Beispiel 3

Wie im Beispiel 1 werden 112 g Hexen-(2)-olid-(1,4) bei 390°C und 300 mm Quecksilberdruck im Laufe von 6 Stunden über einen Palladium-Kohle-Dehydrierungskatalysator, der 20% Palladium enthält, geleitet. Man erhält 39 g Methylprotoanemonin mit $K_{P,25} = 120$ bis 125°C und 61,5 g nicht umgesetztes Hexen-(2)-olid-(1,4). Die Ausbeute beträgt 79% bei einem Umsatz von etwa 45%.

35

Beispiel 4

Wie im Beispiel 1 werden im Laufe von 7 Stunden 112 g Hexen-(2)-olid-(1,4) bei 350°C und 760 mm Quecksilberdruck über einen Katalysator, der 1,5% Palladium auf Aluminiumoxyd als Träger enthält, geleitet. Man erhält 15 g Methylprotoanemonin neben 90 g nicht umgesetztem Hexenolid. Die Ausbeute beträgt 68%, der Umsatz 19,5%.

45

Beispiel 5

Wie im Beispiel 1 werden im Laufe von 7 Stunden 112 g Hexen-(2)-olid-(1,4) bei 350°C und 760 mm Quecksilberdruck über einen Katalysator geleitet, der 20% Kupfer und 0,7% Chrom auf Siliciumdioxyd als Träger enthält. Man erhält 23 g Methylprotoanemonin und 79,4 g nicht umgesetztes Hexenolid. Die Ausbeute beträgt 70,6%, der Umsatz 29%.

55

Beispiel 6

Wie im Beispiel 1 werden 112 g Hexen-(2)-olid-(1,4) im Laufe von 6½ Stunden bei 350°C und 400 mm Quecksilberdruck über einen Katalysator geleitet, der 20% Nickel und Calciumphosphat enthält. Man erhält 17 g Methylprotoanemonin und 92 g nicht umgesetztes Hexenolid. Die Ausbeute beträgt 85%, der Umsatz 17,5%.

Beispiel 7

Wie im Beispiel 1 werden 112 g Hexen-(4)-olid-(1,4) im Laufe von 6 Stunden bei 350°C und 250 mm Quecksilberdruck über einen Katalysator geleitet, der 5% Kupfer, 15% Nickel und 1% Chrom Siliciumdioxyd als Träger enthält. Man erhält neben 96,6 g nicht umgesetztem Hexenolid 12 g Methylprotoanemonin. Das

entspricht einer Ausbeute von 74% und einem Umsatz von 14,5%.

Beispiel 8

Wie im Beispiel 1 werden 112 g Hexen-(3)-olid-(1,4) bei 300°C und 760 mm Quecksilberdruck im Laufe von 8 Stunden über einen Katalysator geleitet, der 5% Kupfer, 16% Nickel und 0,8% Mangan auf Siliciumdioxyd als Träger aufgetragen enthält. Man erhält 19 g Methylprotoanemonin und 88 g nicht umgesetztes Hexenolid. Das entspricht einer Ausbeute von 79% der Theorie bei einem Umsatz von 21%.

Beispiel 9

Nach der im Beispiel 1 beschriebenen Herstellung des Hexen-(3)-olids-(1,4) erhält man aus 140 g Lävulinsäure in einer Ausbeute von 82% der Theorie = 98 g Penten-(3)-olid-(1,4) vom $Kp_{12\text{ mm}} = 55$ bis 56°C.

In die im Beispiel 1 beschriebene Vorrichtung werden im Laufe von 6 Stunden bei 370°C und 400 mm Quecksilberdruck 98 g Penten-(2)-olid-(1,4) über einen Katalysator, der 10% Palladium auf Aluminiumoxyd als Träger enthält, gegeben.

Bei der Aufarbeitung wird das feste Umsetzungsprodukt abgetrennt und umkristallisiert. Man erhält 28 g Anemonin vom Schmelzpunkt 150°C. Das flüssige Gemisch wird fraktioniert destilliert; dabei gehen beim $Kp_{15} = 85^\circ\text{C}$ weitere 12 g Protoanemonin über. Beim $Kp_{15} = 89$ bis 90°C erhält man 49 Teile nicht umgesetztes Pentalenolid zurück. Das entspricht einer Ausbeute von 81,5%, wovon 24,5% Protoanemonin und 57% Anemonin sind. Der Umsatz beträgt etwa 50%.

Beispiel 10

Wie im Beispiel 1 beschrieben, werden 98 g Penten-(3)-olid-(1,4) in 7 Stunden bei 450°C und 50 mm Quecksilberdruck über einen Katalysator geleitet, der 20% Palladium auf gekörnter Kohle enthält. Man arbeitet die Reaktionsmischung wie im Beispiel 9 auf und erhält 24 g Anemonin vom Schmelzpunkt 151°C, 44 g nicht umgesetztes Pentalenolid mit $Kp_{12} = 55$ bis 56°C und 18 g Protoanemonin mit $Kp_{12} = 80^\circ\text{C}$. Die Ausbeute beträgt etwa 78%, davon sind 33,4% Protoanemonin und 44,5% Anemonin. Der Umsatz liegt bei 56%.

Beispiel 11

In gleicher Weise erhält man in Gegenwart eines Katalysators aus 20% Kupfer und 0,7% Chrom auf Siliciumdioxyd als Träger aus 98 g Penten-(3)-olid-(1,4) 32 g Anemonin und 6 g Protoanemonin sowie 36 Teile nicht umgesetztes Pentalenolid. Die Ausbeute beträgt 73%, davon sind 11,3% Protoanemonin und 61,6% Anemonin. Der Umsatz beträgt 53%.

Beispiel 12

In 400 cm³ Xylo werden 112 g Hexen-(3)-olid-(1,4) und 245 g Chloranil unter Röhren 1 Stunde unter Rückfluß gekocht. Nach der Beendigung der Umsetzung filtriert man die Lösung vom Niederschlag ab und destilliert das Lösungsmittel ab. Der Rückstand wird fraktioniert destilliert. Man erhält bei einem $Kp_{0,03} = 37$ bis 40°C 70 g reines Methylprotoanemonin, $n_D^{20} = 1,5319$. Die Ausbeute beträgt 63,5% der Theorie, bezogen auf Hexen-(3)-olid-(1,4).

Beispiel 13

In 400 cm³ Xylo werden 112 g Hexen-(2)-olid-(1,4) und 245 g Chloranil unter Röhren 1/2 Stunde unter Rückfluß gekocht. Die Aufarbeitung erfolgt wie im Beispiel 12. Man erhält neben 51 g nicht umgesetztem Hexenolid 42 g

Methylprotoanemonin. Der Umsatz entspricht 54,5%; die Ausbeute beträgt 69%.

Beispiel 14

5 In einem senkrecht stehenden Rohr von 1 m Länge und 45 mm Durchmesser sind 400 cm³ eines Katalysators, der Nickel und Calciumphosphat enthält, fest angeordnet. Durch dieses Rohr führt man stündlich 50 cm³ eines Gemisches, das aus 95% Propionyl-propionsäure und 5% Wasser besteht. Die Reaktionstemperatur beträgt 470°C, der Druck 200 mm Quecksilber. Am unteren Ende des Reaktionsrohres wird das Gasgemisch in einem Abscheider und Kühler aufgefangen. Man erhält stündlich 28 g Methylprotoanemonin mit $Kp_{25} = 115$ bis 120°C neben 15,5 g nicht umgesetzter Propionylpropionsäure, $Kp_{25} = 125$ bis 130°C, die durch fraktionierte Destillation getrennt werden. Der Umsatz beträgt 65%, die Ausbeute 90,5%. Die Raum-Zeit-Ausbeute liegt bei 1,5 bis 2 kg je Liter Katalysator je Tag.

Beispiel 15

In Gegenwart eines Katalysators, der 20% Phosphorsäure auf Aluminiumoxyd als Träger enthält, erhält man nach der im Beispiel 14 beschriebenen Arbeitsweise aus Propionylpropionsäure stündlich 15 g Methylprotoanemonin mit $Kp_{25} = 115$ bis 120°C, 9 g Hexen-(2)-olid-(1,4) mit $Kp_{25} = 120$ bis 125°C und 17,5 g nicht umgesetzte Propionylpropionsäure mit $Kp_{25} = 125$ bis 130°C. Der Umsatz beträgt 61%, die Ausbeute an Methylprotoanemonin 52,5%, an Hexen-(2)-olid-(1,4) 30%, die Gesamtausbeute somit 82,5%.

Beispiel 16

In einem senkrecht stehenden Rohr von 60 cm Länge und 45 mm Durchmesser sind 200 cm³ eines Katalysators, der 10% Palladium auf Aluminiumoxyd als Träger enthält, fest angeordnet. Durch dieses Rohr werden im Laufe von 6 Stunden bei 400 bis 410°C und 150 mm Quecksilberdruck 158 g Propionyl-propionsäureäthylester geleitet. Bei der Aufarbeitung erhält man durch fraktionierte Destillation 10 g Methylprotoanemonin, 24 g Hexen-(2)-olid-(1,4) und 78,5 g Propionyl-propionsäure.

An Stelle des Propionyl-propionsäureäthylesters werden 144 g Lävulinsäureäthylester umgesetzt. Bei der Aufarbeitung erhält man nach der Abtrennung von 20 g Anemonin durch fraktionierte Destillation 5 g Protoanemonin bei $Kp_{15} = 85^\circ\text{C}$, 13 g Penten-(2)-olid-(1,4) bei $Kp_{15} = 85$ bis 95°C und 65 g Lävulinsäure bei $Kp_{15} = 150$ bis 160°C.

Beispiel 17

Unter den Versuchsbedingungen des Beispiels 16 werden bei der Verwendung eines Calcium-Nickelphosphatkatalysators 116 g Lävulinsäure bei 470°C und 250 mm Quecksilberdruck in 6 Stunden über den Katalysator geleitet. Knapp unterhalb des Reaktionsraumes wird in das Reaktionsrohr eine kalte, wäßrige 2%ige Hydrochinonlösung eingespritzt. Die Reaktionsgase werden abgeschreckt und in einem Abscheider abgetrennt. Man erreicht dadurch eine Stabilisierung des recht unbeständigen Protoanemonins, so daß die Dimerisierung weitestgehend zurückgedrängt wird. Man erhält nach dem Abtrennen der Kristallfraktion von 8 Teilen Anemonin, entsprechend einer Ausbeute von 11% der Theorie, durch fraktionierte Destillation bei $Kp_{15} = 85^\circ\text{C}$ 49 Teile Protoanemonin, entsprechend einer Ausbeute von 67% der Theorie, und bei $Kp_{15} = 154$ bis 160°C 43 Teile nicht umgesetzte Lävulinsäure. Der Umsatz beträgt 63%.

Verwendet man einen Katalysator, der 20% Phosphorsäure auf Siliciumdioxyd enthält, so erhält man

4 g Anemonin, 43 g Protoanemonin und 11 g Penten-(2)-olid-(1,4).

Beispiel 18

Es wird eine Versuchsanordnung, wie sie im Beispiel 14 beschrieben ist, verwendet. In das senkrecht stehende Rohr, das die gleichen Mengen des gleichen Katalysators wie im Beispiel 14 enthält, werden innerhalb 1 Stunde 50 ccm δ -n-Propyllävulinsäure, die noch etwa 5% Wasser enthält, eingetropft. Die Reaktionstemperatur hält man auf 480°C, den Druck stellt man auf 200 mm Quecksilbersäule ein. Am unteren Ende des Reaktionsrohres wird das Gasgemisch in einem Abscheider und Kühler aufgefangen. Man erhält nach der Aufarbeitung der flüssigen Reaktionsprodukte 12 g n-Propylprotoanemonin, $K_{p,1} = 63$ bis 68°C, neben 20 g nicht umgesetzter δ -n-Propyllävulinsäure, $K_{p,25} = 160$ bis 170°C.

PATENTANSPRÜCHE:

1. Verfahren zur Herstellung von Protoanemonin und seinen Homologen, dadurch gekennzeichnet, daß man aliphatische γ -Ketocarbonsäuren oder deren Ester in flüssigem oder gasförmigem Zustand bei erhöhter Temperatur entweder gleichzeitig oder nach-

20

25

einander über bekannte Dehydrierungs- und Wasserabspaltungskatalysatoren leitet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Propionyl-propionsäure oder Lävulinsäure bei erhöhter Temperatur und unter verminderter Druck über Katalysatoren leitet, die Nickel- und Calciumphosphat enthalten.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man Propionyl-propionsäureester bei erhöhter Temperatur und unter verminderter Druck über einen Katalysator leitet, der 10% Palladium auf Aluminiumoxyd als Träger enthält.

4. Verfahren nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Dehydrierung und bzw. oder Wasserabspaltung in Gegenwart von Wasserdampf als inertem Gas durchführt.

5. Verfahren nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man die heißen Reaktionsgase mit kaltem Wasser abschreckt, das Stabilisierungsmittel gelöst enthält.

In Betracht gezogene Druckschriften:

Journal of the American Chemical Society, Bd. 68, 1946, S. 2510 bis 2513; Bd. 77, 1955, S. 2332 und 2333;

Journal Organic Chemistry, Bd. 22, 1957, S. 312 bis 315.